

(19) 日本国特許庁 (J P)

(12) 公表特許公報 (A)

(11) 特許出願公表番号

特表2001-525554

(P2001-525554A)

(43) 公表日 平成13年12月11日 (2001.12.11)

(51) Int.Cl.	識別記号	F I	テマコード (参考)
G 0 1 N 33/48		G 0 1 N 33/48	E 2 G 0 4 5
B 0 1 L 3/00		B 0 1 L 3/00	4 G 0 5 7
// G 0 1 N 33/52		G 0 1 N 33/52	A

審査請求 有 予備審査請求 有 (全 33 頁)

(21) 出願番号 特願2000-524078(P2000-524078)
 (86) (22) 出願日 平成10年12月4日(1998.12.4)
 (86) 翻訳文提出日 平成12年6月2日(2000.6.2)
 (86) 国際出願番号 PCT/EP98/07886
 (87) 国際公開番号 WO99/29429
 (87) 国際公開日 平成11年6月17日(1999.6.17)
 (31) 優先権主張番号 197 53 847.9
 (32) 優先日 平成9年12月4日(1997.12.4)
 (33) 優先権主張国 ドイツ (DE)
 (81) 指定国 EP(AT, BE, CH, CY, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), AU, CA, CN, CZ, HU, JP, KR, MX, PL, SG, US

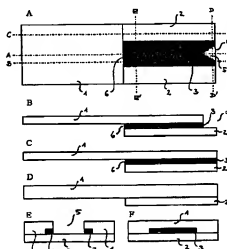
(71) 出願人 ロシュ ダイアグノスティックス ゲーエムベーク
 ドイツ連邦共和国 68298 マンハイム,
 サンドホファーシュトラッセ 116
 (72) 発明者 ジーマー, ヴォルカー
 ドイツ連邦共和国 ディー-69221 ドッセンハイム, ヴィルヘルムシュトラッセ 64
 (72) 発明者 シュヴォベル, ウォルフガング
 ドイツ連邦共和国 ディー-68309 マンハイム, ヤーゲルシュトラッセ 7エー
 (74) 代理人 弁理士 平木 祐輔 (外2名)

最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 毛管路を備える分析試験要素

(57) 【要約】

本発明は、不活性担体と、検出要素と、毛管液体輸送が可能な管路とを備える液体中の被検体測定のための分析試験要素であって、該毛管液体輸送が可能な管路は、その一端にサンプル供給口を、また、他端に通気口を有し、上記毛管液体輸送が可能な管路が、少なくとも部分的に、上記担体と検出要素とによって形成されると共に、該毛管輸送の方向に、上記サンプル供給口から、少なくとも上記通気口にほぼ隣接する検出要素の縁まで延びており、上記サンプル供給口を成す試験要素の縁において、上記毛管液体輸送が可能な管路を形成する面の一つに切欠きを設けることによって、該サンプル供給口を成す試験要素の一方の縁が、少なくとも部分的に途切れるようにすると同時に、該切欠きとは反対側の面が露出するようにすることを特徴とする分析試験要素に関する。本発明はまた、液体中の被検体の測定のための上記分析試験要素の使用と、該分析試験要素を用いた液体中の被検体の測定方法に関する。



【特許請求の範囲】

【請求項1】 不活性担体と、検出要素と、毛管液体輸送が可能な管路とを備える、液体中の被験体測定のための分析試験要素であって、該毛管液体輸送が可能な管路は、その一端にサンプル供給口を、また、他端に通気口を有し、上記毛管液体輸送が可能な管路が、少なくとも部分的に、上記担体と検出要素とによって形成されると共に、該毛管輸送の方向に、上記サンプル供給口から、少なくとも上記通気口にほぼ隣接する検出要素の縁まで延びており、上記サンプル供給口を成す試験要素の縁において、上記毛管液体輸送が可能な管路を形成する面の一つに切欠きを設けることによって、該サンプル供給口を成す試験要素の一方の縁が、少なくとも部分的に途切れるようにすると同時に、該切欠きとは反対側の面を露出させることを特徴とする分析試験要素。

【請求項2】 上記毛管液体輸送が可能な管路の内側面を形成する面の少なくとも一つを親水性化することを特徴とする請求項1に記載の分析試験要素。

【請求項3】 上記切欠きとは反対側の露出面を親水性化することを特徴とする請求項2に記載の分析試験要素。

【請求項4】 上記親水性化が、親水性材料の使用、もしくは、親水性の低い材料を親水性層で被覆することによって達成されることを特徴とする請求項2または3のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項5】 上記親水性化のために、酸化アルミニウム層を使用することを特徴とする請求項4に記載の分析試験要素。

【請求項6】 上記検出要素が、サンプル中の標的被験体の検出反応に必要なすべての試薬、ならびに、任意で、助剤を含有することを特徴とする請求項1から5のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項7】 上記検出要素が、特定のサンプル成分のフィルタとして働くことを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項8】 上記毛管液体輸送が可能な管路が、少なくとも部分的に、上記担体、不活性カパー、及び上記検出要素から形成され、該カパー及び検出要素は、担体とは反対側の管路の面に位置すると同時に、該カパーがサンプル供給口に面する側に位置するように、該カパーと検出要素とが互いに隣接して配置する

ことを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項9】 上記毛管液体輸送が、上記検出要素とカバーの接触部位で中斷しないように、上記検出要素とカバーが互いに隣接することを特徴とする請求項8に記載の分析試験要素。

【請求項10】 上記カバーの全長にわたり延びる上記毛管液体輸送が可能な管路に面する側のカバー面に軟質の不活性箔を取り付け、この箔が、上記毛管路の全幅を覆い、上記カバー及び検出要素の対向する面の間で、該箔を少なくとも部分的に封入することによって、上記毛管液体輸送が、上記検出要素とカバーとの接触部位で、破斷しないようにすることを特徴とする請求項9に記載の分析試験要素。

【請求項11】 上記担体と検出要素、ならびに、任意で、上記毛管液体輸送が可能な管路の形成に関わる上記カバーとの間に、中間層が存在することを特徴とする請求項1から10のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項12】 上記中間層が、さらに、上記担体と検出要素、ならびに、任意で、上記カバーとを接合する役割を果たすことを特徴とする請求項11に記載の分析試験要素。

【請求項13】 液体中の被験体の測定を目的とする、請求項1から12のいずれか一項に記載の分析試験要素の使用。

【請求項14】 請求項1から12のいずれか一項に記載の分析試験要素を用いた、液体サンプル中の被験体の測定方法であって、

上記切欠きによって途切れるサンプル供給口の縁で、上記液体サンプルを試験要素と接触させ、該サンプルを、毛管力により、毛管液体輸送が可能な管路中に輸送し、この過程で、上記サンプルが、上記管路に面する検出要素表面を湿潤してこれに浸透し、任意で、上記検出要素に含まれる試薬によって、被験体に特異的な検出反応が起こり、この反応が、肉眼で、もしくは、好ましくは反射測光による装置で光学的に観測可能であり、これによって、測定すべき被験体の存在、ならびに任意でその量、に関する結論を引き出すことができることを特徴とする方法。

【発明の詳細な説明】

【0001】

(技術分野)

本発明は、不活性担体、検出要素、及び、毛管液体輸送が可能な管路を備える液体中の被験体測定のための分析試験要素であって、該毛管液体輸送が可能な管路が、一端にサンプル供給口を、また、他端に通気口を有する要素に関する。本発明はまた、液体中の被験体測定のための上記分析試験要素の使用、ならびに、該分析試験要素を用いた液体サンプル中の被験体の測定方法に関する。

【0002】

(背景技術)

いわゆる担体結合試験は、体液、特に、血液成分の定性または定量分析測定に使用されることが多い。これらの試験では、サンプルと接触させた固体担体の対応する層に試薬を包埋する。標的被験体が存在する場合には、液体サンプルと試薬との反応によって、検出可能な信号、特に、変色が起こるが、この変色は、肉眼で、あるいは、通常、反射測光による計器を用いて評価することができる。

【0003】

試験要素、すなわち、試験担体は、多くの場合、主として、プラスチック材料製の細長い担体層と、その上に試験領域として載せる検出層とから構成される試験ストリップの形態をしている。また一方で、正方形または長方形のプレート状をした試験担体も知られている。肉眼もしくは反射測光により評価される臨床診断学用の試験要素は、サンプル供給領域と検出領域とを、鉛直軸方向に互いに重ね合わせた構成をしていることが多い。この構成方法には問題が多い。サンプルを充填した試験ストリップを測定のための計器、例えば、反射光度計に挿入しなければならないとき、感染性の可能性があるサンプル材料が計器の一部と接触し、それを汚染する恐れがある。さらに、特に、例えば、糖尿病患者による血糖の自己管理において、訓練を受けていない人が、試験ストリップを使用する場合に、計量が極めて困難になり得る。さらに、従来の試験要素は、その構造によって、信頼性の高い測定値を得るため、比較的多量のサンプルを必要とすることが多い。必要とするサンプル量が多ければ多いほど、血液を検定する患者の痛みも増

すことになる。従って、一般に、サンプル材料が可能な限り少量で済む試験ストリップを提供することが求められる。

【0004】

欧州特許B-0,138,152号には、毛管状の間隙を介して、サンプル液をサンプル室に吸収するのとはほぼ同時に測定を行うのに適した使い捨てキュベットが記載されている。特異的検出反応の試薬を毛管空洞内部に送り込むことができる。この空洞は、少なくとも部分的に半透明膜が接着されている。試薬は、例えば、壁を被覆したり、あるいは、空洞内の半透明膜に試薬を包埋することによって、付与することができる。

【0005】

欧州特許A-0,287,883号には、検出層と、計量用の不活性担体との間の毛管状間隙を利用した試験要素が記載されている。この試験要素を、被検定サンプルに浸漬して、毛管状間隙を充填するのだが、この場合、多量のサンプルを必要とする。そのため、このタイプの計量は、主として、尿のように過剰に存在するサンプル材料の検定に適している。ここでは、サンプル供給部位と検出部位との空間的離隔はない。

【0006】

欧州特許B-0,034,049号は、サンプルを、中央のサンプル供給部位、例えば、カバーの開口部にサンプルを供給し、毛管力によって、サンプル供給部位から空間的に離隔した数カ所の検出領域に上記サンプルを輸送する試験要素に関する。しかし、該欧州特許B-0,034,049号に従う試験要素におけるサンプル供給部位の中央位置も、前述した計器の衛生上の問題を解決していない。

【0007】

(発明の開示)

本発明の目的は、上記のような従来技術の問題点を排除することにある。特に、本発明は、自動的に計量することができ、検出領域とサンプル供給部位との空間的離隔を可能にすると同時に、最小限のサンプル量を使用する取扱いの簡単な試験要素を提供することを目指す。しかも、サンプル供給から検出領域へのサンプルの輸送は、サンプルの分析にかかる時間を制限しないように、極めて迅速で

なければならない。さらに、上記試験要素の単純な構造によって、該試験要素の製造が、高いコストパフォーマンスで、かつ簡単に実施できなければならない。

【0008】

これは、特許請求項に特徴づけられる、本発明の目的によって達成される。

【0009】

本発明の目的は、不活性担体と、検出要素と、毛管液体輸送が可能な管路とを備える液体中の被験体測定のための分析試験要素であって、該毛管液体輸送が可能な管路は、その一端にサンプル供給口を、また、他端に通気口を有し、上記毛管液体輸送が可能な管路が、少なくとも部分的に、上記担体と検出要素とによって形成されると共に、該毛管輸送の方向に、上記サンプル供給口から、少なくとも上記通気口にほぼ隣接する検出要素の縁まで延びており、上記サンプル供給口を形成する試験要素の縁において、上記毛管液体輸送が可能な管路を形成する面の一つに切欠きを設けることによって、該サンプル供給口を成す試験要素の一方の縁が、少なくとも部分的に途切れるようにすると同時に、該切欠きとは反対側の面が露出するようにすることを特徴とする分析試験要素である。

【0010】

毛管液体輸送が可能な管路が、毛管輸送方向に検出要素の端から端まで延びているため、サンプルによる検出要素の不均質な湿潤を確実に防止することができる。特に、検出要素と接触しているサンプル液層の厚さは、毛管活性管路を覆う検出要素の全領域にわたる毛管活性管路の高さによって、繰返し予備測定することができる。これによって、空間的にほぼ均質に分布した検出反応が可能になる。従って、測定の精度及び再現精度が高まる。

【0011】

管路がほぼ長方形の横断面をした好ましい形態において、一つの寸法、例えば、管路の高さが、毛管活性の物理的範囲によって予備設定されるため、毛管路の容量を、二つの他の寸法、例えば、長さとの適切な選択によって調節することができる。毛管の高さは、例えば、水性液体については、約10から500 μm 、好ましくは、20～300 μm 、特に好ましくは、50～200 μm である。これ以外だと、毛管活性が認められない。また、所望の容量に応じて、幅は、数mm、好ましくは、1

～10mm、非常に好ましくは、1～3mmで、長さは、数cm、好ましくは0.5～5cm、特に好ましくは、1～3cmでよい。

【0012】

上記サンプル供給口を成す試験要素の縁で、毛管路を形成する面に設けた切欠きによって、サンプル液が毛管路に確実に入るようになる。これは、サンプル滴が上記面の一つと直接接触できるために、達成することができる。該面の延長部分が、試験要素の縁で、毛管の内側面を形成する。また、この縁は、サンプル供給口にほぼ隣接する切欠きによって途切れている。該切欠きの形状及び寸法を適切に選択すれば、計量の厳密な位置とは無関係に、極めて高い確率で、液滴を毛管活性領域と接触させると共に、容易に毛管内部に吸込ませることができる。例えば、露出面の寸法は、そこに供給される液滴の少なくとも一つの部位が、毛管活性領域と接触するように選択する必要がある。例えば、切欠きの一寸法、例えば、その幅は、液滴の直径が、切欠きの選択した寸法より若干大きくなるように選択すべきである。3 μ lの液滴には、1mmの切欠き幅が適していることが証明されている。毛管路内へのサンプル滴の吸込みは、親管化し、かつ、少なくとも毛管輸送路の方向で、毛管活性領域と直接隣接する切欠きによって露出した領域により、特に好ましく達成される。

【0013】

このことから、親水面は、水を引きつける表面となる。血液のような水性サンプルは、このような表面上に良好に広がる。このような表面は、中でも、その上に載った水滴が、界面で、鋭角の縁または接触角を成すことを特徴とする。これに対し、水滴と、疎水性、すなわち、撥水性表面との界面では、鈍角の縁角が形成される。

【0014】

試験液と、被検定表面との表面張力の結果形成される縁角は、表面の親水性の測度となる。例えば、水は、72mN/mの表面張力を有する。被検定表面の表面張力の値が、この値よりはるかに下回る、すなわち、20mN/m以上のとき、湿潤は低く、得られる縁角は鈍角である。このような表面は、疎水性であるという。表面張力が、水の表面張力に近ければ、湿潤は良好で、縁角も鋭角である。対照的

に、表面張力が、水と同じ、もしくはそれより大きい場合には、液滴は流れ、液体が完全に広がってしまう。このとき、縁角を測定することは不可能である。水滴と鋭角の縁角を成す表面、あるいは、水滴の完全な広がり認められる表面は、親水性であるという。

【0015】

液体を吸込む毛管の能力は、液体による管路表面の湿潤性によって異なる。これは、水性サンプルについては、表面張力がほぼ72mN/mに達する、もしくはそれ以上の材料で毛管を製造する必要があることを意味する。

【0016】

水性サンプルを急速に吸い込む毛管の構造のための十分親水性の材料は、例えば、ガラス、金属またはセラミックである。しかし、これらの材料は、試験担体に使用するには適していない。というのは、ガラスまたはセラミックの場合には、破壊、あるいは、多くの金属の場合には、時間経過による表面特性の変化が起こる恐れがある等、深刻な問題点があるためである。従って、通常、プラスチック箔もしくは成型部品が、試験要素の製造に使用されている。原則として、使用されるプラスチック材料では、表面張力は45mN/mを超えない。比較の意味で、ポリメタクリル酸メチル（PMMA）やポリアミド（PA）等、極めて親水性のプラスチックを用いても、できたとしても、吸込み速度の遅い毛管しか実現できない。例えば、ポリスチレン（PS）、ポリプロピレン（PP）もしくはポリエチレン（PE）等の疎水性プラスチック製の毛管は、水性サンプルをほとんど吸込まない。従って、毛管活性管路を備えた試験要素用の構成材料として使用するプラスチックには、親水性を付与する、すなわち、親水化する必要がある。

【0017】

本発明に従う分析試験要素の好ましい態様では、毛管液体輸送が可能な管路の内面を形成する、少なくとも一つの面、しかし好ましくは二つの面、特に好ましくは対向する二つの面、を親水化する。少なくとも、切欠きと反対側の露出面を親水化すれば、非常に好ましい。一つ以上の表面を親水化する場合には、これら表面は、同じ、あるいは、異なる方法を用いて、親水性にすることができる。毛管活性管路、特に担体を形成する材料自体が疎水性である場合、あるいは、無極

性プラスチックから成るために、極めてわずかにしか親水性でない場合には、特に親水化が必要である。例えば、ポリスチレン（PS）、ポリエチレン（PE）、テレフタル酸ポリエチレン（PET）、あるいは、ポリ塩化ビニル（PVC）等の無極性プラスチックは、被検定液体を吸収せず、従って、サンプル量を検出層が効果的に使用することができるため、担体材料として有利である。毛管路表面の親水化によって、極性、好ましくは、水性のサンプル液が、毛管路に入りやすくなり、検出要素、あるいは、検出が行われる検出要素の部位まで容易に輸送することができる。

【0018】

理想的には、毛管路表面の親水化は、その製造に親水性材料を用いることにより達成される。ただし、この親水性材料自体は、サンプル液を吸込むことはできない、あるいは、できたとしても、無視できる程度である。これが可能でない場合には、疎水性、もしくは、ごくわずかに親水性の表面を、サンプル材料に対して不活性の安定した親水層で、適切に被覆することにより親水化することができる。例えば、湿潤剤を含有する層を塗布することによって、プラスチック表面に光反応性親水ポリマーを共有結合させたり、あるいは、ゾルゲル法を用いて、ナノ複合材料で表面を被覆する等がある。さらに、熱、物理的、または化学的表面処理によって高い親水性を達成することも可能である。

【0019】

親水化は、薄い酸化アルミニウム層を使用して達成するのが、極めて好ましい。これらの層は、例えば、金属アルミニウムで加工物を真空蒸着することにより、試験要素の所望の構成部材に直接塗布する。あるいは、試験担体の作製に金属箔または金属被覆プラスチックを用いるが、これらも、所望の親水性を得るために、酸化しなければならない。この場合、金属層の厚さは、1～500nmが適している。次に、金属層を酸化して、酸化形態を形成する。この場合、上記すべての酸化を水蒸気の下で、あるいは水中での沸騰により、実施するのが、特に適した方法であると証明されている。これ以外にも、適した方法として、電気化学的方法、陽極酸化方法がある。このように形成された酸化物層の厚さは、使用方法に応じて、0.1～500nm、好ましくは、10～100nmである。原則的に、金属

層の厚さ、ならびに酸化層の厚さが厚いほど、実際に実現可能であるが、それ以外の有利な効果は示さない。

【0020】

好ましい態様では、本発明に従う分析試験要素の検出要素は、サンプル中の標的被験体の検出反応に必要なすべての試薬、ならびに、任意で助剤を含む。また、検出要素は、試薬または助剤の一部を含有するだけでもよい。このような試薬及び助剤は、分析試験要素もしくは診断試験担体技術の当業者には周知のものである。酵素によって検出される被験体については、検出要素は、例えば、酵素、酵素基質、バッファー塩、不活性充填剤等を含有する。検出要素は、一つまたは複数の層から成り、好ましくは、サンプルと接触しない検出要素側に、任意に不活性担体を含んでいてもよい。検出反応によって、観測可能な変色（本文においては、色の変化、発色、あるいは色の消失のいずれかとして理解される）が起こる特に好ましい態様では、適切な手段によって、担体が、確実に、検出反応の肉眼による観測または光学的観測を可能にするようにしなければならない。このために、検出要素の担体材料は、それ自体が透明で、例えば、ポリカーボネート箔等の透明なプラスチック箔でもよいし、あるいは、検出部位に透明なくぼみを設けてもよい。変色を起こす検出反応以外にも、その他の検出原理が当業者には公知であり、電気化学センサ等、既述の試験要素で実現することができる。

【0021】

検出要素は、被検定液体を、そこに含まれる成分と共に吸収することができる材料を用いる必要がある。これらは、いわゆる吸収材料と呼ばれ、例えば、フリース、織物、メリヤス生地、または多孔質プラスチック材料等を層材料として使用することができる。適切な材料は、測定すべき被験体の検出に必要な試薬を輸送することができるものでなければならない。

【0022】

検出要素に好ましい材料は、紙、もしくは、膜等の多孔質プラスチック材料である。多孔質膜材料としては、ポリアミド、ポリニブ化ビニリデン、ポリエーテルスルホンまたはポリスルホン膜が特に好ましい。検出すべき被験体の測定のための試薬は、通常、含浸により前記材料に融合させる。

【0023】

欧州特許B-0,016,387号に記載されているいわゆるオープンフィルム (open film) が、検出要素には特に好適である。このためには、フィルム形成有機プラスチックの水性分散液に、不溶性の有機または無機微粒子として、固体を添加した後、検出反応に必要な試薬をさらに添加する。適したフィルム形成材料としては、ポリビニルエステル、ポリ酢酸ビニル、ポリアクリルエステル、ポリメタクリル酸、ポリアクリルアミド、ポリアミド、ポリスチレン、ブタジエンとスチレン、またはマレイン酸エステルと酢酸ビニルとの混合ポリマー等の有機プラスチック、あるいは、フィルムを形成するその他の天然及び合成有機ポリマー、ならびに、水性分散液の形態でのこれらの混合物が好ましい。この分散液を支持体に塗布して、均質な層を形成し、乾燥した後、耐水性フィルムを得ることができる。乾燥したフィルムの厚さは、10～500 μm 、好ましくは、30～200 μm である。このフィルムは、担体として、支持体と一緒に使用してもよいし、検出反応のための別の担体に被覆してもよい。検出反応に必要な試薬は、通常、開放フィルムを生成するのに用いる分散液に添加するが、その製造後、形成したフィルムに試薬を含浸させてもよい。また、充填材料に試薬を予備含浸させることも可能である。当業者には、特定の被験体を測定するのに使用することができる試薬は公知である。従って、これについての詳細な説明は省く。

【0024】

さらに、検出要素には、検出反応から、妨害サンプル成分を排除することができる成分、従って、例えば、血液細胞等の微粒子状のサンプル成分のフィルタとして働く成分を付与することもできる。例えば、血液サンプルを分析する場合には、赤色の血球（赤血球）に存在する赤色の血液色素ヘモグロビンが、肉眼による、あるいは、光学的検出方法を妨害する恐れがある。実際の検出反応の前に、サンプル、例えば、全血液から、これらの妨害成分を分離すれば有利である。これは、サンプルを試験要素に供給する前に、全血液を遠心分離にかけ、次に血清または血漿を分離するなどして、サンプルを調製することにより、達成される。試験要素自体が、適切な構成によって、上記の分離工程を実施すれば、さらに好都合であり、また、素人にとっても簡単になる。当業者には、信頼度の高い赤血

球排除を確実に行う試験ストリップ方法による手段は公知である。例として、例えば、欧州特許B-0,045,476号に開示されるように、半透明膜やガラス繊維フリースを使用して、赤血球を分離する方法が挙げられる。

【0025】

本発明に従う試験要素は、透明箔上の二つのフィルム層から成る検出要素を使用するのが特に好ましいことが証明されている。透明箔上に位置する第1層の光の散乱は、その上に重なる第2層に比べてかなり弱くすることが重要である。このような検出要素は、例えば、ドイツ国特許出願P,196,29,656.0号に公開されている。

【0026】

第1層が、例えば、メチルービニルエーテルマレイン酸コポリマーのような膨潤剤、ならびに任意で弱い光散乱充填剤を含有するのに対し、第2層は、膨潤剤と、いかなる場合にも、少なくとも一つの強い光散乱顔料とを必要とし、これ以外に、非孔質の充填材料や、赤血球が透過しない程度の少量の多孔質珪藻土等の多孔質充填材料を含有していてもよい。

【0027】

主に、弱い光散乱充填材料と強い光散乱充填顔料が、フィルム層の光学的性質を決定するため、第1及び第2フィルム層は、異なる充填材料と顔料を含有する。第1フィルム層は、充填材料、もしくは、水の屈折率に近い屈折率を持つ充填材料（例えば、二酸化珪素、珪酸塩及び珪酸アルミニウム）を一切含有してはならない。特に好ましい充填材粒子の平均粉末度は、約 $0.06\mu\text{m}$ である。第2層は、光を非常に強く散乱するのが有利である。理想的には、第2フィルム層の顔料の屈折率は、少なくとも2.5である。従って、好ましくは、二酸化チタンを用いる。平均粒径が約 $0.2\sim 0.8\mu\text{m}$ の粒子が、特に有利であることが証明されている。

【0028】

さらに、毛管輸送が可能な管路は、不活性担体及び検出要素の他に、さらにカバーによって形成されるのが好ましいことが明らかになった。このカバーは、好ましくは、検出要素と隣接し、従って、担体とは反対の管路側に位置する。材料

や被覆等、カバーの特性は、担体のものと類似、もしくは同一でよい。カバーの一区間は、好ましくは、サンプルの供給用開口部に面した毛管輸送路側で、検出要素の代わりをする。これは、通常、酵素等の高価な試薬を含有しており、しかも、非常に複雑な構造をしていることが多く、カバーに適した材料よりもその製造費が何倍も高くかかるため、上記の手段は、材料ならびに製造費を大幅に削減するものである。これは、特に、長い輸送路に取り付けるが、長い輸送路とは、5mm以上の輸送路を意味する。さらに、上記手段は、試験要素中のサンプル供給口から試験要素の検出要素における検出部位へのサンプルの輸送を加速することができる。上記検出要素では、例えば、計器中の光学的検出の場合、あるいは、例えば、計器の衛生上の理由で、サンプル供給領域と検出領域との離隔を図る場合に、検出反応が、検出要素の厳密に限定された区域で検出される。従って、サンプル供給領域から検出領域への毛管路内のサンプルの輸送が非常に迅速であるため、サンプルの分析時間が制限されない。しかも、上記のような構成は、ユーザにとっても、これまで以上に操作が便利である。

【0029】

カバーと検出要素は、最終的試験要素において、両者が互いに隣接するように配置し、例えば、毛管断面の好ましくない変化のために、両者の接触部位で、毛管内の液体輸送が中断されないような構成にしなければならない。尚、このような中断には、毛管の連続的な境界面の中断も含まれる。検出要素及びカバーの寸法は、この目的のために相互に適合するものでなければならない。これら二つの構成要素を適切に近接させて構成することができない場合には、後に行う封入によって毛管接触を達成することができる。

【0030】

驚くべきことには、本発明に従う特に好ましい態様の試験担体について、カバーの全長にわたって延びる毛管液体輸送が可能な管路に面したカバー面に、軟質不活性箔を取り付け、この箔が、毛管路の全幅を覆い、カバー及び検出要素の対向する面の間に、少なくとも部分的に封入されることによって、検出要素とカバー一間の接触部位で、液体の毛管輸送が中断しないようにできることがわかった。上記箔の材料及び任意で親水化したそのコーティングは、担体及びカバーについ

て記載したものとほぼ一致する。この非常に好ましい態様では、検出要素とカバーを出来る限り接近させて配置する。

【0031】

本発明に従う好ましい態様の試験要素は、さらに、毛管路の一面に位置する担体と、検出要素との間に、中間層を、また、任意で、前述の構成要素と同様、毛管活性管路の形成に関わる反対側に、カバーを備える。毛管輸送方向の中間層の長さは、特に好ましくは、少なくとも管路の長さに一致する。中間層は、それが、毛管活性輸送が可能な管路の幅、また、任意で、その高さを決定するように設計すれば、有利である。中間層は、好ましくは、くぼみ、例えば、押抜きした孔を備えるが、その寸法は、毛管活性管路の幅及び高さ寸法と一致する。また、このくぼみの長さは、特に好ましくは、毛管活性管路の長さより若干大きくすることによって、通気口が設けられる。原則的には、上記中間層は、同じ材料から製造し、また、任意で、担体及び／またはカバーを構成する同じコーティングを施すことができる。しかし、両面接着テープまたはストリップで中間層を作製するのが特に好ましいことが証明されている。こうすることによって、中間層は、担体と検出要素を、さらには、任意でカバーを互いに接合する役割も果たすことができる。この接合は、例えば、溶接、例えば、ポリエチレンを用いたヒートシール、常温硬化接着剤またはホットメルト接着剤を用いた接着、あるいはクリップ等、その他の方法でも達成することができる。

【0032】

本発明に従う試験要素は、既に述べた利点以外にも、利点がある。サンプル供給部位と、サンプルの計量と同時の信号検出部位とを空間的に離隔することにより、サンプル材料を衛生的に扱うことができる。特に、例えば、反射光度計を用いた光学的検出の場合には、計器の汚染が大幅に防止される。サンプルは、例えば、計器から突出した試験要素に供給することができ、これによって、被検体を測定するのに必要なサンプル量が、毛管路に吸い込まれ、追加手段を必要とせず、自動的に、計器内部に位置する試験要素の検出領域に輸送される。

【0033】

さらに、本発明に従う試験要素は、特に好ましい態様では、従来の試験要素と

比較して、大幅に少量のサンプル材料しか必要としない。従来の試験要素が、多くの場合、 $12\mu\text{l}$ 以上のサンプル液を必要とするのに対して、本発明の試験要素に必要な最少サンプル量は、 $10\mu\text{l}$ をかなり下回るまで低減し、好ましくは $5\mu\text{l}$ 以下、特に好ましくは、 $3\sim 4\mu\text{l}$ のサンプル量である。これは、測定部位に対するサンプル流量の厳密な最適化と、検出領域下のサンプル層の厚さの限定によって、達成される。特に、サンプルが血液の場合、上記によって、被験者のサンプル採取が単純化され、とりわけ、採取に伴う痛みが軽減される。

【0034】

さらに、本発明の内容は、液体中の被験体の測定を目的とする、本発明に従う分析試験要素の使用である。

【0035】

さらにまた、本発明は、本発明の分析試験要素を用いた、液体サンプル、特に、血液、血漿、血清、尿、唾液、汗等の体液中の被験体の測定方法に関する。このプロセスでは、まず、液体サンプルを、切欠きによって途切れるサンプル供給口の縁に位置する試験要素と接触させる。毛管力によって、サンプル液を、毛管液体輸送が可能な管路中に輸送する。このプロセスでは、サンプルが管路に面した検出要素の表面を湿潤し、検出要素中に浸透する。任意で、被験体の特異的検出反応が、サンプルと、検出要素に含まれる試薬とによって発生するが、これは、肉眼で、もしくは、任意で、好ましくは、反射測光による装置を用いて光学的に観測することができ、このようにして、測定すべき被験体の存在、及び任意でその量、に関する結論を引き出すことができる。

【0036】

図1～6と、以下の実施例を参照しながら、本発明をさらに詳細に説明する。

【0037】

(発明を実施するための最良の形態)

本発明に従う試験要素の特に好ましい態様の様々な図(図1Aから1F)を図1に概略的に示す。これらの図は、本発明に従う試験要素を3次元的に示すことを目的とする。試験要素は、担体(1)から成り、この担体は、検出要素(2)により覆われる区域が、該試験要素と共に毛管路(3)を形成するような形状を

している。例えば、担体に、打抜きや研削によってくぼみを設けることができる。図示した態様では、担体（１）の、試験要素のサンプル供給口（４）側に切欠き（５）が設けられている。この切欠きによって、サンプルが供給されたとき、液滴を毛管活性領域（３）と直接接触させることができる。通気口（６）が、サンプル供給口（４）とは反対の毛管路（３）側に位置するが、これは、毛管路がサンプル液で充填されるとき、空気を逃がすためのものである。

【0038】

毛管領域（３）は、サンプル供給口（４）から、検出要素（２）の反対側末端まで延びているため、検出要素（２）全体にわたるサンプルの均質な分布が確実に行われる。サンプル供給口（４）と、通気口（６）とによって、毛管輸送方向の毛管活性領域（３）が画定される。

【0039】

図示した試験要素を用いる場合には、該試験要素のサンプル供給口（４）を、例えば、指先の血液滴と接触させる。このプロセスで、血液滴は、任意に親水化した露出面と、また同時に、担体（１）の切欠き（５）を介して、毛管路（３）と接触することになる。毛管路は、それ自体をサンプルで充填し、サンプル供給口（４）から通気口（６）までサンプルが充填される。その後、試験担体を患者の指から外し、これによって、検出要素（２）が、毛管路（３）に存在するサンプルだけを対象にすることを確実にする。

【0040】

図１に示した試験要素に代わって、別の特に好ましい態様を図２に示す。図２Ａ～２Ｆの部分図は、本発明の試験要素を３次元的に示すためのものである。図示した試験要素は、毛管液体輸送が可能な管路（３）を含み、この管路は、不活性担体（１）、検出要素（２）、ならびにカバー（７）から形成される。カバー（７）と検出要素（２）は、端と端を突き合わせて配置し、毛管路（３）が、サンプル供給口（４）から通気口（６）まで中断せずに延びるようにする。図示した試験要素はまた、切欠き（５）を含み、これによって、毛管路へのサンプル液の浸透を促進する。

【0041】

図3は、様々な図(図3A~3F)をもとに、間隙被覆箔(8)の使用が、いかにして、検出要素(2)とカバー(7)との接触部位での、毛管活性領域(3)の破断を防止するかを概略的に示すものである。間隙被覆箔(8)は、毛管路(3)に対向する面に、親水性表面を備えていてもよく、これによって、サンプル供給口(4)から通気口(6)への液滴の毛管輸送が促進される。担体(1)の切欠き(5)領域をこのように親水化すれば、サンプル材料の毛管路への浸透を加速するので、特に有利である。

【0042】

図1から図3に示した本発明に従う試験担体の特に好ましい態様とは対照的に、図4に示す試験要素における毛管路の形状(これも本発明に従う特に好ましい態様である)は、担体(1)の形状ではなく、主に、中間層(9)によって決定される。図4Aから図4Dも、試験担体の構成を3次元的に示すためのものである。中間層(9)は、両面接着テープから成り、毛管路形状を決定するだけでなく、毛管活性領域(3)を形成するのに関わる他の構成要素、すなわち、担体(1)、カバー(7)、及び検出要素(2)を接合する役割も果たす。図示した試験要素のカバー(7)と検出要素(2)は、ここでも、端と端を突き合わせて配置し、毛管路(3)が、中断することなく、サンプル供給口(4)での切欠き(5)から通気口(6)まで延びるようにする。

【0043】

図5Aから図5Fまでの様々な図に示した試験要素は、本発明の極めて好ましい態様である。この要素は、図1から図4に示した試験要素の全構成要素、従って、その他の利点をすべて兼ね備える。

【0044】

中間層(9)が、両面接着テープとして、担体(1)に取り付けられている。毛管路(3)の領域で、中間層(9)はくぼみを有し、このくぼみが、管路(3)の長さと同幅を決定する。管路の高さは、中間層(9)の厚さによって決定される。担体(1)とは反対側の毛管路(3)の面には、カバー(7)が、検出要素(2)と隣接して位置する。毛管の連続性を確実にするため、間隙被覆箔(8)を備える。この箔を親水化して、サンプル供給口(4)から、毛管路の反対側末

端である通気口（６）までのサンプルの輸送を迅速に行うことができる。親水化による別の利点は、サンプルの液滴を、切欠き（５）領域の親水性表面に直接供給できることである。ここで、切欠き（５）は、毛管活性領域（３）によって、いくつかの境界面を取り囲まれている。これによって、試験要素への液滴の迅速な浸透が達成される。

【0045】

図5Gは、上記接着テープの露出領域を被覆するために、どのようにして、中間層（９）を保護箔（10）で被覆するのを示すものである。ただし、この場合、通気口（６）を被覆してはならない。

【0046】

最後に、本発明に従う試験要素の特に好ましい態様のサンプル供給領域の細部を拡大した斜視図を図6に示す。担体（１）に設けた切欠き（５）は、サンプル供給口（４）から毛管活性領域（３）へのサンプル液の浸透を促進する。また、上記毛管活性領域（３）は、この場合、担体（１）、中間層（９）及びカバー（７）によって形成される。図示した形状の以外にも、切欠きは、本発明に従う目的を果たすのであれば、別のどんな形状をしていてもよい。

【0047】

実施例1

本発明に従う分析試験要素の作製

厚さ100 μ mの両面接着テープを、厚さ350 μ mのテレフタル酸ポリエチレン（Melinex（登録商標）、ICI；ドイツ国マイン河畔フランクフルト）箔に接着する。尚、上記箔は、水蒸気で完全に酸化した厚さ30nmのアルミニウム層が被覆してあり、長さ25mm、幅5mmである。中央に設けた切欠き状のくぼみは、幅1mm、長さ2mmで、短い両辺の一方に位置する。接着テープには、幅2mm、長さ15mm以上の孔が押抜いてあり、この孔が、毛管路の寸法を決定する。この押抜き孔の長さは、カバーによって決定される毛管活性管路の所望長さより若干大きくなるよう選択して、サンプル液の充填中に管路の通気を確保する。長さ3mm、幅5mmの検出フィルムを、通気を行う接着テープ側に、押抜き孔の端から1mm離して接着する。ドイツ国特許出願P 196, 29, 656, 0号に公開されているのと同様に、フィルムを検

出フィルムとして使用する。検出フィルムは、グルコースの検出専用とする。長さ12mm、幅5mmのカバー層を、切欠き状くぼみと、検出フィルムとの間でまだあいている接着テープに接着し、カバー層と検出フィルムが互いに隣接するようにする。カバー層は、厚さ150 μ mのテレフタル酸ポリエチレン箔から成り、接着剤のある片面に付着させ、その上に、毛管路に対向する面に、厚さ30nmの酸化アルミニウム層を被覆した厚さ6 μ mのテレフタル酸ポリエチレン箔（両者共、Hostaphan（登録商標）、Hoechst；ドイツ国マイン河畔フランクフルト）を接着する。この場合、検出フィルムに面する側で、薄い方の箔が、厚い方の箔を越えて、約500 μ m延びる。カバー層を接着テープに取り付ける際、薄い方の箔の突出した末端が、検出要素と、カバー層の厚い方の箔との間に挟まれる位置に来るように注意を払わなければならない。まだ露出している接着箔の領域を被覆するため、これらを厚さ175 μ mのMelinex（登録商標）箔で被覆するが、機能領域は被覆しないものとする。

【0048】

このようにして得られる試験要素は、長さ15mm、幅2mm、高さ0.1mmの毛管路を有する。この管路は、3 μ lのサンプル液を吸収することができる。検出フィルムの面積3mm \times 2mmがサンプルにより湿潤する。

【0049】

実施例2

実施例1の試験要素を用いた血液グルコース濃度測定

サンプルの液滴を実施例1の試験要素のサンプル供給部位に載せる。該試験要素の毛管は、2秒以内で、サンプルを自動的に充填する。グルコースが、サンプルに存在する場合には、数秒後、検出フィルムに発色を認めることができる。反応の終了点は、約30～35秒後である。認められる色は、サンプルのグルコース濃度と相関させることができ、肉眼、もしくは、反射測光のいずれかによって評価することができる。

【図面の簡単な説明】

【図1】

本発明に従う試験要素の特に好ましい態様を示す図。図1Aは本発明の試験要

素の概略平面図。図 1 B から図 1 F は、それぞれ、A-A' 線、B-B' 線、C-C' 線、D-D' 線、及び E-E' 線による断面図。

【図 2】

本発明に従う試験要素の別の特に好ましい態様を示す図。図 2 A は本発明の試験要素の概略平面図。図 2 B から図 2 F は、それぞれ、A-A' 線、B-B' 線、C-C' 線、D-D' 線、及び E-E' 線による断面図。

【図 3】

本発明に従う試験要素のさらに別の特に好ましい態様を示す図。図 3 A は本発明の試験要素の平面図。図 3 B から図 3 F は、それぞれ、A-A' 線、B-B' 線、C-C' 線、D-D' 線、及び E-E' 線による断面図。

【図 4】

本発明に従う試験要素のさらに別の特に好ましい態様を示す図。図 4 A は本発明の試験要素の概略平面図。図 4 B から図 4 D は、それぞれ、C-C' 線、D-D' 線、及び E-E' 線による断面図。

【図 5】

本発明に従う試験要素の特に好ましい態様を示す図。図 5 A は本発明の試験要素の概略平面図。図 5 B から図 5 G は、それぞれ、A-A' (5 B) 線、B-B' (5 C) 線、C-C' (5 D 及び 5 G) 線、D-D' (5 E) 線、及び E-E' (5 F) 線による断面図。

【図 6】

本発明に従う試験担体のサンプル供給領域の細部を拡大した斜視図。

【符号の説明】

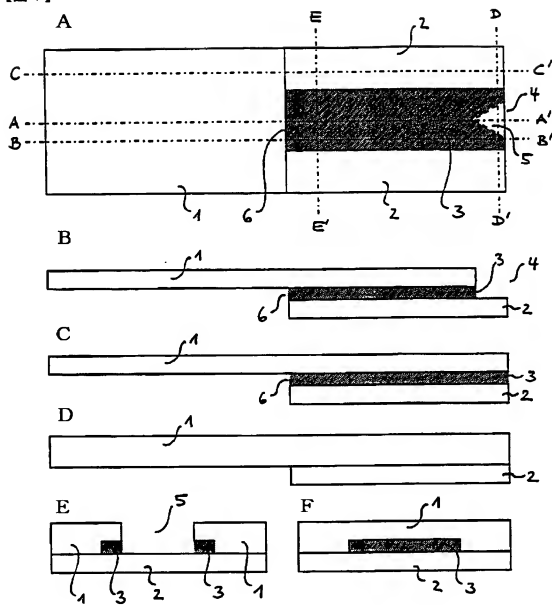
- 1 : 担体
- 2 : 検出要素
- 3 : 毛管路
- 4 : サンプル供給口
- 5 : サンプル供給のための切欠き
- 6 : 通気口
- 7 : カバー

8：間隙被覆箔

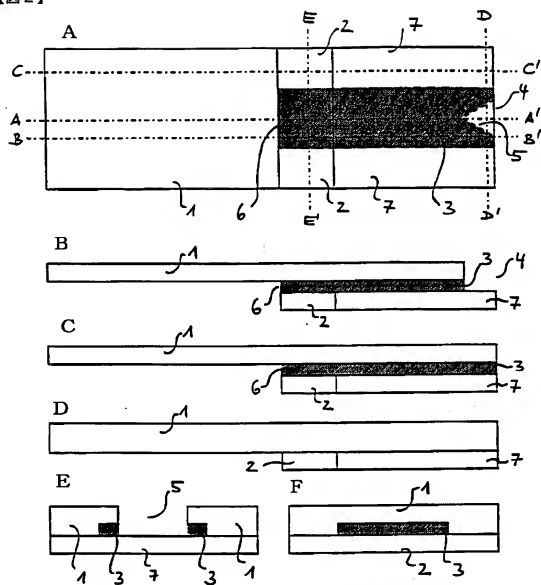
9：中間層

10：支持箔

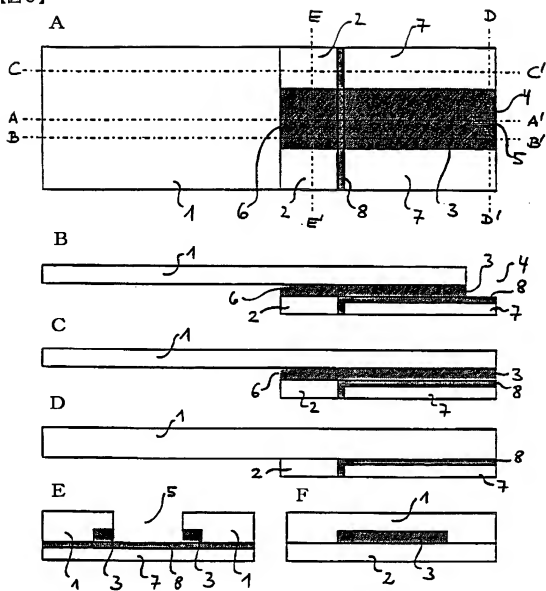
【圖1】



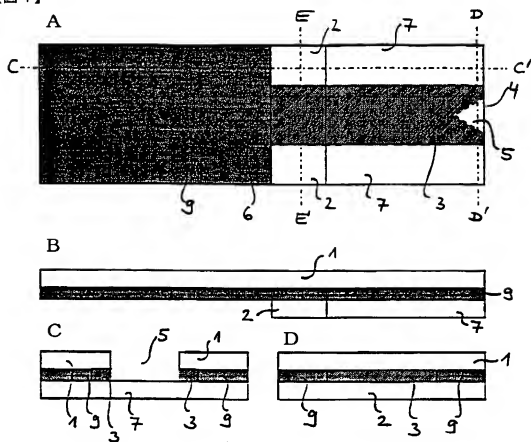
【図2】



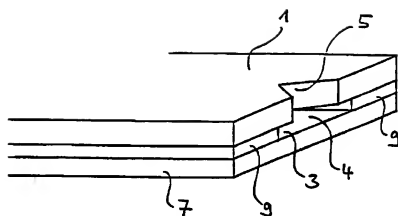
〔図3〕



【図4】



【図6】



【手続補正書】特許協力条約第34条補正の翻訳文提出書

【提出日】平成11年10月13日（1999. 10. 13）

【手続補正1】

【補正対象書類名】明細書

【補正対象項目名】特許請求の範囲

【補正方法】変更

【補正内容】

【特許請求の範囲】

【請求項1】 不活性担体と、検出要素と、毛管液体輸送が可能な管路とを備える、液体中の被験体測定のための分析試験要素であって、該毛管液体輸送が可能な管路は、その一端にサンプル供給口を、また、他端に通気口を有し、上記毛管液体輸送が可能な管路が、少なくとも部分的に、上記担体と検出要素とによって形成されると共に、該毛管輸送の方向に、上記サンプル供給口から、少なくとも上記通気口にほぼ隣接する検出要素の縁まで延びており、上記サンプル供給口を成す試験要素の縁において、上記毛管液体輸送が可能な管路を形成する面の一つに溝状の切欠きを設けることによって、該サンプル供給口を成す試験要素の一方の縁が、少なくとも部分的に途切れるようにすると同時に、該切欠きとは反対側の面を露出させることを特徴とする分析試験要素。

【請求項2】 上記毛管液体輸送が可能な管路の内側面を形成する面の少なくとも一つを親水性化することを特徴とする請求項1に記載の分析試験要素。

【請求項3】 上記切欠きとは反対側の露出面を親水性化することを特徴とする請求項2に記載の分析試験要素。

【請求項4】 上記親水性化が、親水性材料の使用、もしくは、親水性の低い材料を親水性層で被覆することによって達成されることを特徴とする請求項2または3のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項5】 上記親水性化のために、酸化アルミニウム層を使用することを特徴とする請求項4に記載の分析試験要素。

【請求項6】 上記検出要素が、サンプル中の標的被験体の検出反応に必要なすべての試薬、ならびに、任意で、助剤を含有することを特徴とする請求項1

から5のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項7】 上記検出要素が、特定のサンプル成分のフィルタとして働くことを特徴とする請求項1から6のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項8】 上記毛管液体輸送が可能な管路が、少なくとも部分的に、上記担体、不活性カパー、及び上記検出要素から形成され、該カパー及び検出要素は、担体とは反対側の管路の面に位置すると同時に、該カパーがサンプル供給口に面する側に位置するように、該カパーと検出要素とが互いに隣接して配置することを特徴とする請求項1から7のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項9】 上記毛管液体輸送が、上記検出要素とカパーの接触部位で中断しないように、上記検出要素とカパーが互いに隣接することを特徴とする請求項8に記載の分析試験要素。

【請求項10】 上記カパーの全長にわたり延びる上記毛管液体輸送が可能な管路に面する側のカパー面に軟質の不活性箔を取り付け、この箔が、上記毛管路の全幅を覆い、上記カパー及び検出要素の対向する面の間で、該箔を少なくとも部分的に封入することによって、上記毛管液体輸送が、上記検出要素とカパーとの接触部位で、破断しないようにすることを特徴とする請求項9に記載の分析試験要素。

【請求項11】 上記担体と検出要素、ならびに、任意で、上記毛管液体輸送が可能な管路の形成に関わる上記カパーとの間に、中間層が存在することを特徴とする請求項1から10のいずれか一項に記載の分析試験要素。

【請求項12】 上記中間層が、さらに、上記担体と検出要素、ならびに、任意で、上記カパーとを接合する役割を果たすことを特徴とする請求項11に記載の分析試験要素。

【請求項13】 液体中の被験体の測定を目的とする、請求項1から12のいずれか一項に記載の分析試験要素の使用。

【請求項14】 請求項1から12のいずれか一項に記載の分析試験要素を用いた、液体サンプル中の被験体の測定方法であって、

上記切欠きによって途切れるサンプル供給口の縁で、上記液体サンプルを試験要素と接触させ、該サンプルを、毛管力により、毛管液体輸送が可能な管路中に

輸送し、この過程で、上記サンプルが、上記管路に面する検出要素表面を湿润してこれに浸透し、任意で、上記検出要素に含まれる試薬によって、被験体に特異的な検出反応が起こり、この反応が、肉眼で、もしくは、好ましくは反射測光による装置で光学的に観測可能であり、これによって、測定すべき被験体の存在、ならびに任意でその量、に関する結論を引き出すことができることを特徴とする方法。

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 6 B01L3/00 //G01N33/52		Invention and Application No. PCT/EP 98/07886
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 6 B01L 601N		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	US 5 192 502 A (ATTRIDGE JOHN W ET AL) 9 March 1993 see column 3, line 49 - column 4, line 42 see column 5, line 28 - column 6, line 2 see column 6, line 19 - column 6, line 57 see figures 2,3,6,8,9	1,6,8, 11,13,14
X	US 4 933 092 A (AUNET DIANE L ET AL) 12 June 1990 see column 2, line 43 - column 3, line 18 see column 4, line 33 - column 4, line 62 see column 7, line 7 - column 7, line 19 see figure 3	1,6,7, 11-13
X	EP 0 330 517 A (ENZYMATICS INC) 30 August 1989 see page 18, line 14 - page 18, line 49 see figures 1-3	1,6,8, 12,14
-/-		
<input checked="" type="checkbox"/>	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents : "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance "E" earlier document but published on or after the international filing date "L" document which may throw doubts on priority claims or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified) "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principles or theory underlying the invention "X" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone "Y" document of particular relevance: the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art "B" document member of the same patent family		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
14 April 1999		23/04/1999
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 5018 Patentstein 2 NL - 2220 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2000, Te. 31 651 apo nl, Fax: (+31-70) 340-2016		Authorized officer Koch, A

Form PCT/ISA210 (Revised March 1997)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inventor: and Application No.
PCT/EP 98/07886

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP 0 010 456 A (EASTMAN KODAK CO) 30 April 1980 see page 1, line 32 - page 2, line 7 see page 2, line 28 - page 3, line 33 see page 7, line 15 - page 9, line 28 see figures 4,5 -----	1-4,6,7, 11,13,14
A	US 5 310 525 A (CHURCHHOUSE STEPHEN J ET AL) 10 May 1994 see column 3, line 1 - column 4, line 56 see column 5, line 59 - column 6, line 12 see column 7, line 11 - column 7, line 38 see figures 1,7,8 -----	1,2,4-8, 11,13,14
P,A	WO 98 22625 A (BECTON DICKINSON CO.; REGENT OF THE UNIVERSITY OF MI (US)) 28 May 1998 see page 6, line 16 - page 7, line 14 see page 9, line 22 - page 10, line 4 see page 22, line 12 - page 22, line 16 see page 93, line 14 - page 93, line 23 see page 96, line 7 - page 96, line 17 see figures 1-3 -----	1-4

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No.

Information on patent family members

PCT/EP 98/07886

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
US 5192502 A	09-03-1993	AT 96228 T	15-11-1993
		AU 617254 B	21-11-1991
		AU 5740390 A	18-12-1990
		CA 2031515 A, C	19-11-1990
		DE 69004049 D	25-11-1993
		DE 69004049 T	07-04-1994
		DK 426817 T	21-02-1994
		EP 0426817 A	15-05-1991
		ES 2045921 T	16-01-1994
		WO 9014590 A	29-11-1990
		JP 2525958 B	21-08-1996
		JP 3506078 T	26-12-1991
US 4933092 A	12-06-1990	AT 118615 T	15-03-1995
		AU 630942 B	12-11-1992
		AU 5306290 A	11-10-1990
		CA 2014119 A	07-10-1990
		DE 69016813 D	23-03-1995
		DE 69016813 T	07-09-1995
		EP 0392377 A	17-10-1990
		ES 2070942 T	16-06-1995
		JP 3205563 A	09-09-1991
		US 5064541 A	12-11-1991
EP 0330517 A	30-08-1989	US 5126247 A	30-06-1992
		AT 75047 T	15-05-1992
		ES 2033090 T	01-06-1997
		GR 3004894 T	28-04-1993
		GR 3023321 T	29-08-1997
		JP 1317425 A	22-12-1989
EP 0010456 A	30-04-1980	US 4254083 A	03-03-1981
		US 4233029 A	11-11-1980
		AT 1366 T	15-08-1982
		CA 1129498 A	10-08-1982
		AT 4249 T	15-08-1983
		CA 1119831 A	16-03-1982
		CA 1133059 A	05-10-1982
		EP 0014797 A	03-09-1980
		EP 0010457 A	30-04-1980
		JP 1196515 C	21-03-1984
		JP 55059326 A	02-05-1980
		JP 58026968 B	06-06-1993
		JP 55074462 A	05-06-1980
		JP 1248146 C	16-01-1985
		JP 55071942 A	30-05-1980
		JP 59021501 B	21-05-1984
US 5310525 A	10-05-1994	AU 7231391 A	03-09-1991
		CA 2075054 A	09-08-1991
		EP 0514410 A	25-11-1992
		WO 9112527 A	22-08-1991
		JP 5504200 T	01-07-1993
NO 9822625 A	28-05-1998	AU 5265698 A	10-06-1998

Form PCT/ISA/210 (patent family annex) (July 1992)

BEST AVAILABLE COPY

フロントページの続き

(72)発明者 モンヒ、ロナルド
ドイツ連邦共和国 ディー68159 マン
ハイム、2, ディー6

(72)発明者 ライクナー、ウィルヘルム
ドイツ連邦共和国 ディー68307 マン
ハイム、ツベルシュガッセ 7

Fターム(参考) 2G045 AA13 BB04 BB05 CA25 FA14
FA18 FB16 GC11 GC12 HA10
HA13 HA14
4G057 AB06 AB38